Aus der physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel

# Zur Kenntnis des Fluors

---

## Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der hohen medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

MAX HONEGGER
aus Basel

---

Mit zwei Kurven

---

Buchdruckerei G. Krebs, Fischmarkt 1, Basel
1926

Aus der physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel

# Zur Kenntnis des Fluors

---

## Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der hohen medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

MAX HONEGGER
aus Basel

---

Mit zwei Kurven

---

Buchdruckerei G. Krebs, Fischmarkt 1, Basel
1926

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. K. Spiro.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Onkel Hans.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548816_0045

## Einleitung.

Die einzige Reihe von chemischen Elementen, welche im tierischen Organismus in allen ihren Repräsentanten verbreitet ist, sind die Halogene. Dass nicht nur das Chlor, sondern auch das Brom ubiquitär ist, wurde schon wiederholt behauptet und ist neuerdings durch die Mitteilungen von H. Bernhardt und H. Ucko[41]) wohl eindeutig bewiesen worden. Vom Jod wissen wir seit E. Baumanns[2]) berühmter Entdeckung, welch bedeutungsvolle Rolle ihm zukommt, wie dies ganz besonders auch die Arbeiten von Fellenberg's und W. Veils aus jüngster Zeit dartun. Über die Bedeutung des niedrigsten Gliedes dieser Reihe, des Fluors, wissen wir aber bis jetzt nur wenig: sein Vorkommen im Organismus ist seit mehr als hundert Jahren bezeugt, namentlich in den *Zähnen* scheint es von grosser Wichtigkeit zu sein; über seine Wirkungsweise hat man aber erst angefangen zu arbeiten, seitdem die ganz besonders starke *Giftigkeit des Fluorions* durch eine Reihe von schweren Intoxikationen bekannt wurde. Diese Giftigkeit war in der Tat bei einem Element, das im periodischen System in der Vertikalreihe der Nachbar des Chlors, in der Horizontalreihe der des Sauerstoffs ist, sehr überraschend, auch wenn eine interessante Analogie insofern besteht, als auch in der organischen Chemie die Stoffe der ersten Reihe erheblich giftiger sind, als die Homologen der höhern Reihe (Methylalkohol gegen Aethylalkohol, Ameisensäure gegen Essigsäure, vor allem auch Formaldehyd gegen den im intermediären Stoffwechsel regelmässig vorkommenden Acetaldehyd).

Zur Deutung dieser auffallenden Giftigkeit des Fluorions hat man im wesentlichen *eine* chemische Reaktion herangezogen,

durch die sich das Fluor in der Tat in auffallender Weise von den andern Halogenen unterscheidet, die Fällbarkeit mit Calciumsalzen. Ich habe versucht, diese Hypothese in physiologischen Versuchen, die ich in der physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel anstellen konnte, auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Da aber diese merkwürdige Calciumfällungsreaktion doch vermutlich in der Konstitution der Fluoride begründet ist, habe ich auch einige physikalisch-chemische Versuche hierüber angestellt, in der Hoffnung, damit auch zur Klärung der physiologischen Verhältnisse beizutragen.

## I. Vorkommen des Fluors.

Seit dem Ende des 15. Jahrhunderts ist die Verwendung des Flusspates bei der Erzschmelze bezeugt und seit Marggraff (1768) und Scheele (1771) wurden die Fluorverbindungen des Mineralreiches von Mineralogen und Mineralchemikern einer eingehenden wissenschaftlichen Bearbeitung unterzogen. Beim Studium der Minerale und ihrer Zusammensetzung fand man, dass das Fluor viel häufiger, als man bis dahin annahm, am Aufbau der Gesteine beteiligt ist. Als erste fluorhaltige Minerale wurden Flusspate und Kryolith gefunden. Bei weitern Analysen fand man bald eine grössere Anzahl fluorhaltiger Gesteine, so Fluocerit, Hamortit, Topas, Lepidolith, die Fluorapatite, die Phosphorite, einige Feldspate, Glimmer, Amphibol, Kalksteine, Steinkohlen und die genannten Minerale enthaltenden Gesteine. Dass somit in der Ackererde Fluor enthalten sein musste, wurde ebenfalls durch wissenschaftliche Arbeiten belegt. Aus diesem Grunde zog man auch Pflanzen zu Untersuchungen heran. So konnte man Fluor finden in der Asche von Armeria maritima, Equisetaceen, Saccharum officinale, im Teakholze, Bambus, Gerstenstroh von Ryegras, in der Holzkohle, Steinkohle, im Heu, in Dactylis caespitosa, Elymus arenarius, Lycopodium complanatum. Auch die Gewässer wurden auf Fluor untersucht, und man fand Fluorverbindungen im Meerwasser, in den Wässern von Flüssen wie der Loire, Rhone, Saône, in verschiedenenen Mineralwässern, wie im Karlsbader und Gasteiner Thermalwasser und in den Soolwässern. Es war daher nicht erstaunlich, dass die Fluoruntersuchungen auch auf das Tierreich ausgedehnt wurden, ist doch ein Überwandern vom Pflanzenreiche auf das Tierreich selbstverständlich.

Die Untersuchungen über die *Verbreitung des Fluors im Tierreiche* gehen bis auf den Anfang des vorigen Jahrhunderts zurück. Im Jahre 1803 wies Morichini Fluor in fossilen Elfenbeinknochen nach und 1805 gelang es ihm im Vereine mit Gay-Lussac Fluor in Knochen von Tieren der Gegenwart nachzuweisen.

Im Laufe der Zeit erstreckten sich die Untersuchungen auch auf die andern Organe, wie Herz, Milz, Nieren, Gehirn, ebenso auch auf Blut, Milch und Zähne. Berzelius gab als erster quantitative Fluorbestimmungen. Nach ihm betrug der Fluorgehalt der Knochen 1—2 Prozent. Dieser hohe Fluorgehalt wurde durch W. Heintz[14]) tatsächlich bestätigt, während Berzelius selbst in späteren Untersuchungen diesen Fluorgehalt als viel zu hoch bezeichnete.

Angaben über die Grösse des Fluorgehaltes der tierischen Organe differieren von Autor zu Autor. Dass die Fehlergrenze im Laufe der Zeit auf ein Minimum beschränkt wurde, ist nicht zuletzt den verbesserten und verfeinerten Untersuchungsmethoden und Analysen zu verdanken. Um den heutigen Stand über das Wissen vom Vorkommen des Fluors im tierischen Organismus auch zahlenmässig belegen zu können, seien nachfolgende Tabellen beigegeben:

**G. Tammann.**[37])

| | |
|---|---|
| Eischalen 10, 30, 40 gr. | ergaben nur einen Hauch von Kieselsäurering. |
| Eiweissasche 114 gr. | ergaben einen deutlich sichtbaren Kieselsäurering. |
| Eidotter 102 gr. von 6 Hühnereiern | 0,0023 gr. Kieselfluorkalium = 0,0012 gr. Fluor. |
| 84 gr. von 5 Hühnereiern | 0,0019 gr. Kieselfluorkalium = 0,0009 gr. Fluor. |
| Gehirn frisch 189 gr. 30 Tage altes Kalb | 0,0027 gr. Kieselfluorkalium = 0,0014 gr. Fluor. |
| Kuhmilch 1 l. . . . . | 0,0008 gr. Kieselfluorkalium = 0,0004 gr. Fluor. |
| | 0,0006 gr. Kieselfluorkalium = 0,0003 gr. Fluor. |
| Kuhblut 300 ccm. . . . . | deutlich Anwesenheit von Fluor. |

**E. Wrampelmeyer.**[47])

Gehalt an Fluor in Prozenten:

1. Gesunde Zähne von Erwachsenen.
2. Kranke Zähne von Erwachsenen.
3. Gesunde Zähne von Kindern.
4. Kranke Zähne von Kindern.

Die Muster bestanden aus je 4 Backenzähnen, 2 Schneidezähnen, 1 Eckzahn.

| | 1. | 2. | 3. | 4. |
|---|---|---|---|---|
| a) | 1,36 | 1,18 | 0,65 | 1,55 |
| b) | 1,37 | 1,14 | — | 1,24 |
| Mittel | 1,37 | 1,16 | 0,65 | 1,40 |

## E. Zdareck.[49])

Zusammenstellung der Ergebnisse der quantitativen Bestimmungen.

1.

| Organ | Gewicht des Organs frisch | Gewicht des Organs getrocknet | Fluor |
|---|---|---|---|
| Herz | 670 | 240 | 0,0011 |
| Nieren | 390 | 130 | 0,0020 |
| Gehirn | 1445 | 395 | 0,0009 |
| Lunge | 1500 | 600 | 0,0013 |
| Milz | 300 | 97 | 0,0008 |
| Blut | 58 | 11 | 0,0002 |
| Leber | 1935 | 600 | 0,0041 |
| | | ohne Fett | |
| Femur | 1050 | 580 | — |
| Fett | — | — | 0,0016 |
| Kollagen | — | — | 0,0005 |
| Knochengerüst | — | — | 0,0009 |
| | | | 0,0030 |

2.

| Organ | Gewicht des Organs frisch | Gewicht des Organs getrocknet | Fluor |
|---|---|---|---|
| Herz | 310 | 111 | 0,0005 |
| Nieren | 245 | 82 | 0,0011 |
| Gehirn | 1240 | 330 | 0,0009 |
| Lunge | 840 | 200 | 0,0014 |
| Milz | 65 | 17 | 0,0004 |
| Leber | 1335 | 510 | 0,0041 |
| | | ohne Fett | |
| Humerus | 290 | 180 | — |
| Fett | — | — | 0,0004 |
| Kollagen | — | — | 0,0004 |
| Knochengerüst | — | — | 0,0005 |
| | | | 0,0013 |

| Organ | Gewicht des Organs frisch | Gewicht des Organs getrocknet | Fluor |
|---|---|---|---|
| Femur | 800 | 445 | — |
| Fett | — | — | 0,0011 |
| Kollagen | — | — | 0,0010 |
| Knochengerüst | — | — | 0,0007 |
| | | | 0,0028 |

Zusammenstellung der gefundenen Fluorwerte für 1 kg des frischen Organs.

| 1. Organ | 1. Fluor in 1 kg. | 2. Organ | 2. Fluor in 1 kg. |
|---|---|---|---|
| Herz | 0,0016 | Herz | 0,0016 |
| Nieren | 0,0051 | Nieren | 0,0045 |
| Gehirn | 0,0006 | Gehirn | 0,0007 |
| Lunge | 0,0009 | Lunge | 0,0017 |
| Milz | 0,0027 | Milz | 0,0062 |
| Blut | 0,0035 | Leber | 0,0031 |
| Leber | 0,0021 | Humerus | 0,0045 |
| Femur | 0,0029 | Femur | 0,0035 |

Zusammenstellung der gefundenen Fluorwerte für 1 kg Trockensubstanz der Organe.

| 1. Organ | 1. Fluor für 1 kg. | 2. Organ | 2. Fluor für 1 kg. |
|---|---|---|---|
| Herz | 0,0046 gr. | Herz | 0,0045 gr. |
| Nieren | 0,0154 gr. | Nieren | 0,0134 gr. |
| Gehirn | 0,0023 gr. | Gehirn | 0,0027 gr. |
| Lunge | 0,0022 gr. | Lunge | 0,0070 gr. |
| Milz | 0,0082 gr. | Milz | 0,0235 gr. |
| Leber | 0,0068 gr. | Leber | 0,0080 gr. |

Das Material entstammt den Leichen von 2 gesunden, verunglückten Männern.

### S. Gabriel.[9])

1. Mittelstück eines menschlichen Schenkelknochens.
2. Kopf desselben.
3. Schenkelknochen des Ochsen.
4. Knochen der Seekuh.
5. Schenkelknochen des Elefanten.
6. Elefantenzahn.
7. Elfenhein.

| | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gehalt an $CaFl_2$ in Prozenten | 0,35 | 0,37 | 0,45 | 0,63 | 0,47 | 0,43 | 0,20 |

### Carnot.[4])

| | |
|---|---|
| Schenkelknochen Mensch | 0,17 |
| Kopf Mensch | 0,18 |
| Schenkel Ochse | 0,22 |
| Seekuh | 0,31 |
| Schenkel Elefant | 0,24 |
| Zahn Elepfant | 0,21 |
| Elfenbein | 0,10 |

### Thomas Wilson.[46])

| | |
|---|---|
| Femur (Mittelstück) Mensch | 0,17 |
| Femur (Kopf) Mensch | 0,18 |
| Ochsenknochen | 0,22 |
| Mensch Rippe | 0,25 |
| Kalbsknochen | 0,23 |
| Elefantenknochen | 0,23 |
| Dentin Elefant | 0,21 |
| Elfenbein | 0,10 |

### J. Brandl und H. Tappeiner.[3])

| | |
|---|---|
| Blut | 0,12 % Na F |
| Muskeln | 0,13 |
| Leber | 0,59 |
| Haut | 0,33 |
| Skelett | 5,19 |
| Zähne | 1,00 |

| Organ | Gewicht der Organe frisch | Fluornatrium |
|---|---|---|
| Blut | 750 gr. | 0,14 gr. |
| Muskeln | 5710 gr. | 1,84 gr. |
| Leber | 360 gr. | 0,51 gr. |
| Haut | 1430 gr. | 1,98 gr. |
| Knochen u. Knorpel | 2039 gr. | 59,14 gr. |
| Zähne | 25 gr. | 0,23 gr. |
| | | 63,84 gr. |

## H. Harms.[12])

Fluorgehalt in Prozenten ausgedrückt (0,00043 Fl als Endreaktion angenommen)

für Knochen:

| | Kalb | Rind | Schwein | Kaninchen |
|---|---|---|---|---|
| % | 0,005 | 0,005 | 0,018 | 0,022 |

für Zähne:

| | Kalb | Mensch | Schwein | Hund |
|---|---|---|---|---|
| % | 0,005 | 0,006 | 0,018 | 0,009 |

## Jodlbauer.[17])

| Tier | Knochenteil | Menge der analysierten Asche | Fluorsilicium in ccm. | Fluor in gr. | Fluor in % |
|---|---|---|---|---|---|
| Rind 1 | Oberschenkel | 10,01 | 4,2 | 0,014 | 0,14 |
| | Unterschenkel | 7,625 | 2,8 | 0,0093 | 0,12 |
| | Rippen | 8,54 | 2,3 | 0,0077 | 0,09 |
| Rind 2 | Oberschenkel | 7,325 | 2,0 | 0,0067 | 0,09 |
| | Rippen | 3,2839 | 0,5 | 0,0017 | 0,05 |
| | Becken | 8,735 | 1,6 | 0,0053 | 0,06 |
| Hund 1 | Oberschenkel | 9,4954 | 4,8 | 0,016 | 0,17 |
| Hund jung mit ersten Zähnen | Oberschenkel | 4,0 | 2,0 | 0,0067 | 0,17 |
| | Rippen | 4,48 | 1,8 | 0,006 | 0,13 |
| Kaninchen 1 | Oberschenkel Unterschenkel | 4,7531 | 2,8 | 0,0093 | 0,19 |
| Kaninchen 2 | Oberschenkel Unterschenkel | 5,598 | 5,4 | 0,018 | 0,32 |
| Meerschweinchen | Gesamtskelett | 3,7642 | 1,7 | 0.0057 | 0,15 |

Fluorgehalt der Knochen des Institutshundes, der ein Jahr lang in den Stallungen des Institutes war, sicher nie mit Fluor gefüttert wurde, aber durch Auflecken von Harn und Kot anderer mit Fluor gefütterter Tiere chronisch kleine Mengen von Fluor aufgenommen haben kann.

| Knochenteile | Menge der analysierten Asche | Fluorsilicium in ccm. | Fluor in gr. | Fluor in % |
|---|---|---|---|---|
| Humerus | 9,4201 | 15,2 | 0,0506 | 0,54 |
| Radius und Ulna | 9,387 | 12,3 | 0,041 | 0,44 |
| Schädeldach | 3,9079 | 1,2 | 0,004 | 0,10 |

Analyse von Knochen Neugeborener.

| | Menge der analysierten Asche | Fluor-silicium in ccm. | Fluor in gr. | Fluor in % |
|---|---|---|---|---|
| Neugeborenes Kaninchen | 1,53 | 0,7 | 0,0023 | 0,15 |
| Neugeb. Meerschweinchen | 1,887 | 1,0 | 0,0033 | 0,18 |
| Analyse von Zähnen. | | | | |
| Schneidezähne ganz | 3,3164 | 1,8 | 0,006 | 0,18 |
| Stockzähne Kronen | 2,905 | 2,7 | 0,0089 | 0,31 |
| Wurzeln | 3,109 | 1,0 | 0,0033 | 0,11 |
| Unterkieferknochen | 4,5002 | 0,5 | 0,0017 | 0,04 |
| Mittlere Schneidezähne zeigen einen Gehalt von 0,26 - 0,32 % Fl. | | | | |
| Stockzähne „ „ „ „ 0,33—0,35 % Fl. | | | | |
| Hundegebiss. | | | | |
| Schneidezähne Wurzeln | 2,122 | 0,3 | 0,001 | 0,04 |
| Kronen | 2,201 | 0,2 | 0,003 | 0,14 |
| Eckzähne Wurzeln | 2,50 | 0,2 | 0,007 | 0,03 |
| Kronen | 2,21 | 0,9 | 0,003 | 0,14 |
| Vordere Backenzähne ganz | 3,24 | 1,3 | 0,004 | 0,12 |
| Hintere Backenzähne ganz | 4,015 | 2,5 | 0,008 | 0,27 |
| Vier Hunde, deren Zahnkeime noch gering entwickelt waren. | | | | |
| Zahnkeime | 4,275 | 1,9 | 0,0063 | 0,15 |
| Unterkiefer | 5,426 | 1,1 | 0,0037 | 0,07 |
| Mehrere Hunde, bei denen die Anlagen der zweiten Zähne weiter vorgeschritten waren. | | | | |
| Zahnkeime | 5,01 | 7,3 | 0,0241 | 0,48 |
| Unterkiefer | 6,389 | 0,2 | 0,0007 | 0,01 |
| Erste Zähne | 3,462 | 1,1 | 0,0037 | 0,11 |

### S. Weissbein und S. Aufrecht.[43])

Je ca. 40 ccm Blut wurden vier vollkommen gesunden und kräftigen Personen im Alter von 30—40 Jahren entnommen, gründlich vermischt und von der gesamten Blutmischung gleiche Teile zur Analyse verwendet.

Es ergaben sich folgende Zahlen:

100 gr. der Blutmischung enthalten:

Asche 0,9058 gr.
Fluor (Fl) 0,0002 gr.

In Prozenten der Asche ergibt sich:

| | | |
|---|---|---|
| | Fluor | 0,02 % |

Nach Ionen berechnet:

| | | |
|---|---|---|
| Anionen: | Fluor-Ion (Fl)' | 0,0002 gr. gegenüber |
| | Chlor-Ion (Cl)' | 0,2948 gr. |

Obige Tabellen zeigen die Verbreitung des Fluors im ganzen Organismus, wenn auch in durchwegs sehr kleinen Mengen, die überdies auch noch grösseren Schwankungen unterworfen sind. Die relativ grösste Menge findet sich in Leber, Niere und Knochen. Beim Knochen ist der Befund sehr auffallend, dass die Hälfte des Fluors in seinem Fette enthalten ist, worauf ich weiter unten noch zu sprechen komme. Dass nun diese Schwankungen des Fluorgehaltes nur auf der Untersuchungsmethode beruhen, möchte ich sehr bezweifeln. Ich glaube vielmehr, dass das Steigen und Sinken des Fluorgehaltes der Organe auf der Zu- oder Abnahme der Zufuhr an fluorhaltigen Nahrungsmitteln beruht, zeigen doch die Versuche G. Sonntags[32]) ganz deutlich, wie durch *Fütterung mit Fluoriden der Gehalt der Organe an Fluor zunimmt.* Er fand in den Knochen der mit Natriumfluorid gefütterten Hunde eine so starke Anhäufung von Calciumfluorid, dass der Gehalt der frischen Knochen an Calciumfluorid auf 1,38 bis 2,77 Prozent (Gehalt an Calciumfluorid der Knochen normal gefütterter Hunde weniger als 0,1 bis 0,3 Prozent), in den fettfreien, getrockneten Knochen auf 1,74 bis 3,56 Prozent, also bis auf das zehnfache des im Höchstfalle in den normalen Knochen zu schätzenden Calciumfluoridgehaltes gestiegen war. Merkwürdig scheint auch, dass diejenigen Organe den grössten Fluorgehalt aufweisen, die am phosphorreichsten sind. Daraus lässt sich folgender Schluss ziehen. Die Phosphorsäure und ihre Salze sind zum Aufbau der Organe sehr wichtige Bestandteile. Wenn nun Fluor als Begleiter der lebenswichtigen Phosphate auftritt, so ist sicherlich den Fluorsalzen eine wichtige physiologische Rolle im Organismus beizumessen. Harms[12]) Schlussfolgerungen seiner Untersuchungen, das Fluor sei bloss ein akzessorischer Bestandteil, d. h. nicht zur Konstitution gehörig, aufzufassen, scheint mir deshalb nicht zuzutreffen. Er begründet sein Resultat damit, dass die Fluormengen nicht konstant seien und dass nach den Untersuchungen von Brandl und Tappeiner[3]) etwa aufgenommene lösliche Fluorsalze sich in Gestalt mikroskopischer Krystalle in Knochen ablagern. Jodlbauer[17]) hat Harms Vermutungen nach einem Punkte hin widerlegt, indem

er das Fluor *bei Neugeborenen* in ziemlich gleichen Mengen wie bei Erwachsenen nachwies, und somit das Fluor nicht als inkonstanten, sondern eher als konstanten Bestandteil des Organismus zeigte. Ich komme weiter unten (im chemischen Teil) hierauf noch einmal zu sprechen: an dieser Stelle möchte ich nur hervorheben, dass das Parallelgehen von Phosphat- und Fluorgehalt in den Knochen, in denen sie beide als Kalksalze vorhanden sind, doch dafür spricht, dass, wenn auch kein stöchiometrisches Verhältnis zwischen ihnen besteht, sie doch beide *zusammen* an dem Aufbau der Knochen, Zähne usw. beteiligt sind. Ein von mir erhobener Befund scheint mir von Wichtigkeit zu sein. *Wie Calciumoxalat ist auch das Calciumphosphat in überschüssigem Natriumfluorid löslich!* Das ist nur zu erklären durch Stattfinden einer Komplexbildung der beiden Salze.

Die Knochenanalysen zeigen keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Herbivoren und Carnivoren. Ferner sind die Plattenknochen der einzelnen Tiere fluorärmer als die Röhrenknochen. Selbst in den verschiedenen Röhrenknochen scheint ein Unterschied im Fluorgehalte zu sein; so weisen z. B. die Oberschenkel mehr Fluor auf als die Unterschenkel, was leicht die Vermutung aufkommen lässt, dass vielleicht die Funktion des Knochens oder seine Ernährung eine Rolle spielt. Die Akten darüber sind jedoch noch nicht geschlossen.

Die Resultate der Zahnanalysen lassen sich nach Jodlbauer wie folgt zusammenfassen:

1. Die Zähne enthalten mehr Fluor als die Knochen, und zwar trägt der Schmelz dieses Mehr.
2. Der Fluorgehalt nimmt von den vorderen zu den hinteren Zähnen zu.
3. Die Zahnkeime enthalten mehr Fluor als die Milchzähne.
4. Der Unterkiefer zeigt im Entwicklungsstadium einen sehr geringen Fluorgehalt.

E. Wrampelmeyer[47]) untersuchte gesunde und kariöse Zähne auf ihren Fluorgehalt, konnte aber aus dem Fluorgehalte keinen direkten Schluss auf die Gesundheit der Zähne ziehen.

Gestützt auf obige Angaben möchte ich im Gegensatz zu Harms annehmen, dass das Fluor für den *Aufbau* des Organismus sehr wichtig ist, und dass der Fluorgehalt zur *Erhöhung der Festigkeit der Knochen* wesentlich beiträgt. Wichtig scheint mir, dass mit *steigender Betätigung einzelner Organe der Fluorgehalt derselben zunimmt.*

## II. Zur chemischen Charakterisierung der Fluoride.

Der Fluorwasserstoff unterscheidet sich von den andern Halogenwasserstoffen in besonders charakteristischer Weise durch folgendes Verhalten: 1. er ist auch bei Zimmertemperatur flüssig; 2. er bildet ein unlösliches Calciumsalz (ein lösliches Silbersalz); 3. er geht ausserordentlich leicht Komplexverbindungen ein, von denen die Kieselfluorwasserstoffsäure $H_2 Si F_6$ und der natürliche Kryolith $Na_3 Al F_6$ wohl die bekanntesten sind.

Alle drei Reaktionsarten weisen auf die hohe Neigung der Fluoride zur *Molekülassoziation* hin, und die für die Deutung des physiologischen Verhaltens der Fluoride ganz besonders häufig herangezogene Kalkfällung wird uns plausibel, wenn wir annehmen, dass im Natriumfluorid nicht das Molekül Na F, sondern $Na_2 F_2$ vorliegt, also das Salz einer *zweibasichen* Säure, die wie Schwefelsäure, Oxalsäure usw. unlösliche Calciumsalze bildet. Auf Grund der vorhandenen physikalisch-chemischen Daten hat dies vor Jahren schon Pick wahrscheinlich gemacht. Damit erklärt sich auch die *Stellung der Fluoride in der Hofmeister'schen Reihe*, wo sie sich bekanntlich nicht bei den Halogenen finden, sondern in der Nachbarschaft der zweiwertigen Sulfate und Oxalate.

Entsprechend dieser Auffassung müssen wir annehmen, dass die erste Dissoziation des $Na_2 F_2$ in folgender Weise vor sich geht: $Na_2 F_2 \rightleftarrows Na^{\cdot} + (Na^{\cdot} F_2)'$, d. h. in den Lösungen des Natriumfluorids muss neben den Natriumionen das schwach elektronegative komplexe $(Na F_2)'$–Ion vorhanden sein.

Lösungen von Natriumfluorid, in denen demnach das Salz einer starken Base mit einer *schwachen* Säure vorliegt, müssen sich also wie *Pufferlösungen* verhalten. Davon kann man sich in der Tat schon mit Hilfe von Indikatoren z. B. Methylrot überzeugen, wenn man zu Natriumfluoridlösungen verdünnte Säure zufügt.

Durch die Freundlichkeit von Herrn Apotheker Hans Moser, der zurzeit in der physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel mit einer Arbeit über Pufferlösungen beschäftigt ist, war ich auch in der Lage, quantitative Versuche hierüber anzustellen.

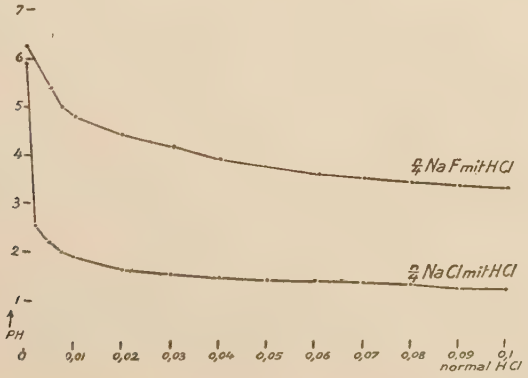
Die beifolgenden Tabellen und die Kurve geben das Resultat eines solchen Versuchs, bei dem der Anschaulichkeit halber die Werte für eine isomolare Na Cl-Lösung beigefügt sind. Man erkennt aus der letzten Spalte die starke Pufferung der Fluoridlösung.

## Tabelle I.

| NaF n/2 | HCl n | Wasser | n-HCl | ph |
|---|---|---|---|---|
| 5,0 | 1,0 | 4,0 | 0,1 | 3,35 |
| 5,0 | 0,9 | 4,1 | 0,09 | 3,39 |
| 5,0 | 0,8 | 4,2 | 0,08 | 3,47 |
| 5,0 | 0,7 | 4,3 | 0,07 | 3,55 |
| 5,0 | 0,6 | 4,4 | 0,06 | 3,65 |
| | HCl n/10 | | | |
| 5,0 | 4,0 | 1,0 | 0,04 | 3,98 |
| 5,0 | 3,0 | 2,0 | 0,03 | 4,26 |
| 5,0 | 2,0 | 3,0 | 0,02 | 4,45 |
| 5,0 | 1,0 | 4,0 | 0,01 | 4,83 |
| 5,0 | 0,75 | 4,25 | 0,0075 | 5,00 |
| | HCl n/100 | | | |
| 5,0 | 5,0 | 0,0 | 0,005 | 5,37 |
| 5,0 | 0,0 | 5,0 | — | 6,22 |

## Tabelle II.

| NaCl n 2 | HCl n | Wasser | n-HCl | ph |
|---|---|---|---|---|
| 5,0 | 1,0 | 4,0 | 0,1 | 1,21 |
| 5,0 | 0,9 | 4,1 | 0,09 | 1,23 |
| 5,0 | 0,8 | 4,2 | 0,08 | 1,32 |
| 5,0 | 0,7 | 4,3 | 0,07 | 1,35 |
| 5,0 | 0,6 | 4,4 | 0,06 | 1,37 |
| 5,0 | 5,0 n/10 | 0,0 | 0,05 | 1,41 |
| 5,0 | 4,0 „ | 1,0 | 0,04 | 1,47 |
| 5,0 | 3,0 „ | 2,0 | 0,03 | 1,55 |
| 5,0 | 2,0 „ | 3,0 | 0,02 | 1,66 |
| 5,0 | 1,0 „ | 4,0 | 0,01 | 1,92 |
| 5,0 | 0,75 „ | 4,25 | 0,0075 | 2,05 |
| 5,0 | 5,0 n/100 | 0,0 | 0,005 | 2,23 |
| 5,0 | 2,5 n/100 | 2,5 | 0,0025 | 2,52 |
| 5,0 | 0,0 | 5,0 | — | 5,9 |



Wenn das Natriumfluorid demnach ein starker Puffer ist, so scheint uns das physiologisch nicht ohne Bedeutung: es setzt also Reaktionsverschiebungen einen Widerstand entgegen und gerade die sorgsam abgestufte *H-Ionenkonzentration* ist für den Ablauf der Zellvorgänge von solcher Wichtigkeit, dass man sich wohl vorstellen kann, dass eine Beeinflussung durch einen alkalischen Puffer von sehr störendem Einfluss sein kann (man vergleiche z. B. die Schwerverdaulichkeit der stark gepufferten Kuhmilch mit der Leichtverdaulichkeit der pufferarmen Frauenmilch). Jedenfalls muss dadurch das kolloide Gefüge der Zellen wesentlich beeinflusst werden.

Die ausgesprochene Tendenz zur Molekülaggregation kommt aber nicht nur den Natriumfluoridmolekülen untereinander zu, sondern sie tritt, wie oben schon hervorgehoben, auch zwischen Fluoriden und andern Molekülen auf. Eine Zusammenstellung findet man bei Werner, Pfeiffer und Weinland.

Physiologisch interessant sind in dieser Beziehung besonders die *Doppelsalze mit Eisen und mit Calcium.*

Es ist bekannt, dass Eisenfluorid schwer löslich ist, sich im Überschuss von Fluorid nur wenig auflöst, wobei sich ein komplexes Salz bildet. Diese Reaktion verläuft in neutraler Lösung quantitativ, so dass W. D. Treadwell und A. Köhl[40]) darauf eine sehr elegante, auch von uns verwendete Bestimmungsmethode aufbauen konnten. Wir fanden, dass auch *komplexe Eisenverbindungen in Natriumfluorid löslich sind*, z. B. das Ferriferrocyanid, das Berlinerblau, in heissem Natriumfluorid zu einer farblosen Komplexsalzlösung.

Diese Tatsachen sind sicherlich von höchster physiologischer Bedeutung: bekanntlich hat *O. Warburg* in einer Reihe vortrefflicher Arbeiten gezeigt, dass bei der Zelloxydation *Schwermetallkatalysen* eine fundamental wichtige Rolle spielen, wobei das in der Zelle vorhandene Eisen z. B. als Katalysator fungiert. Alle diese Schwermetallkatalysen *müssen* durch Fluorionen gehemmt werden und ich glaube, dass dieser Punkt zur Erklärung der Fluorgiftigkeit mindestens ebenso herangezogen werden kann, wie die Schwerlöslichkeit des Calciumsalzes. Das Fluor reiht sich damit dem Cyankalium an, mit dem es auch sonst toxikologische Ähnlichkeit (Lähmung der Atemfunktion) hat. Gerade dass das Natriumfluorid ein so ausgesprochenes Fermentgift ist, wie wir im physiologischen Teile sehen werden, spricht durchaus

in diesem Sinne. Dass es nach den Dosen beurteilt verhältnismässig weniger giftig ist als das Cyankalium, liegt vermutlich daran, dass es auch mit dem so verbreiteten Calcium reagiert und damit also von dem Eisen „abgelenkt“ wird. Es wäre von besonderem Interesse, noch nachzusehen, ob vielleicht die bekannten *Gewöhnungserscheinungen an Natriumfluorid auf Änderung des Calciumstoffwechsels* (vermehrte Resorption) beruhen! Da beide Elemente, sowohl das Eisen als auch das Calcium mit dem Fluor reagieren und Komplexverbindungen bilden, so müssen sich diese beiden Elemente auf Grund des Massenwirkungsgesetzes als Antagonisten verhalten, d. h. man muss eventuell imstande sein, *Reaktionen, die das Eisen eingeht, durch Fluor zu hemmen und weiterhin diese Hemmung durch grosse Dosen von Calcium beseitigen können.* Das gelingt in der Tat: man kann, wie wir fanden, die Rhodan-Reaktion des Eisens durch Natriumfluoridzusatz hemmen, diese Hemmung aber wieder aufheben, wenn man Kalksalz zusetzt. Es ist das eine Reaktionsfolge, die mit der *Komplementablenkung* in der Bakteriologie vollkommen in Analogie gesetzt werden kann.

Dieser also im Reagenzglas auch chemisch nachweisbare *Antagonismus zwischen Fluorid* und *Rhodanid* ist vielleicht von *odontologischem* Intereresse, da das eine sich im *Zahnbein*, das andere im *Speichel* findet. Vielleicht kann von diesem Punkte aus eine Aufklärung über die Bedeutung des Rhodans im Speichel kommen, worüber zwar viele Hypothesen aufgestellt sind, die aber alle noch nicht durch Experimente erhärtet werden konnten.

Auf eine ähnliche Beeinflussung katalytischer Vorgänge, wie sie durch Eisen hervorgerufen und durch Fluor wieder gehemmt werden, werde ich im physiologischen Teile zurückkommen.

Auf die Schwerlöslichkeit des Fluorcalciums ist eigentlich in allen Arbeiten über seine Toxizität hingewiesen, da ja die Bedeutung des Calcium-Ions für das physiologische Geschehen gegenwärtig im Vordergrund des Interesses steht. Die Neigung zur Bildung von Molekülaggregaten, die dem Fluor-Ion im allgemeinen zukommt, muss sich natürlich auch beim Calciumfluorid zeigen. Dem entspricht auch

1. seine Neigung, kolloide Lösungen zu bilden;

2. seine Neigung zur Bildung von Doppelsalzen. Es wurde oben schon darauf hingewiesen, dass Fluoride mit Phosphaten

in Zähnen bezw. Knochen oft vergesellschaftet vorkommen. Es ergab sich daraus die Frage, ob sie beide sich in ihrer Löslichkeit beinflussen, d. h. ob zwischen ihnen beiden eine *Lösungsaffinität* erkennbar wäre. Folgender Versuch zeigt, dass das in der Tat der Fall ist.

Versetzt man Natriumphosphat mit Natriumfluorid und setzt tropfenweise ganz verdünnte Calciumchloridlösung zu, so bleibt die Flüssigkeit doch klar, während in der Kontrollprobe, die kein Natriumfluorid enthält, schon Trübung und Niederschlag entsteht. Umgekehrt gibt eine Natriumfluoridlösung bei Gegenwart von saurem Phosphat mit Calciumchlorid sehr schnell eine Fällung, die stärker ist als in der phosphatfreien Lösung (Alkaliwirkung). Die *komplexbildende Funktion der Fluoridionen hemmt also die Calciumphosphatausscheidung*, was im Organismus zur *Knochenauflösung bezw. gestörter Knochenbildung* führen kann. In der Tat haben auch mehrere Forscher ganz unabhängig voneinander Wachstumshemmung nach Natriumfluoridfütterung gefunden.

3. Es war von besonderem Interesse, ob sich auch bei dem physiologisch wichtigsten Fluorid, dem Calciumfluorid, die Neigung zur Bildung von Molekülaggregaten in einer erhöhten Löslichkeit desselben kundtut. Auf das Vorkommen des Calciumfluorids im Knochenmark, seine *Lipoidlöslichkeit*, wurde schon oben hingewiesen. Ich habe daher die Löslichkeit des Calciumfluorids in Glycerin untersucht und das folgende gefunden:

| NaF 4 % | $CaCl_2$ mol | in jede Probe je ein ccm Glycerin 1,23 sp. G. | Kontrolle: in jede Probe je ein ccm Wasser |
|---|---|---|---|
| 0,1 | 0,9 | klar | Trübung |
| 0,2 | 0,8 | Spur Trübung | Trübung zunehmend |
| 0,3 | 0,7 | Trübung etwas zunehmend | „ „ |
| 0,4 | 0,6 | „ „ „ | „ „ |
| 0,5 | 0,5 | „ „ „ | „ „ |
| 0,6 | 0,4 | Maximum der Trübung | „ „ |
| 0,7 | 0,3 | Trübung abnehmend | Niederschlag |
| 0,8 | 0,2 | klar | Niederschlag abnehmend |
| 0,9 | 0,1 | klar | „ „ |

Dieselbe Reihe statt des Calciumchlorids gesättigtes Calciumlactat ergibt dasselbe Maximum, nur entsteht eine stärkere kolloide Lösung.

| NaF 4 % | $CaCl_2$ mol | Glycerin 1,23 | Wasser | |
|---|---|---|---|---|
| 0,5 | 0,5 | 1,0 | — | klar |
| 0,5 | 0,5 | 0,9 | 0,1 | klar |
| 0,5 | 0,5 | 0,8 | 0,2 | Spur Trübung |
| 0,5 | 0,5 | 0,7 | 0,3 | Trübung zunehmend |
| 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,4 | „ „ |
| 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | „ „ |
| 0,5 | 0,5 | 0,4 | 0,6 | Beginnende Fällung |
| 0,5 | 0,5 | 0,3 | 0,7 | Niederschlag |
| 0,5 | 0,5 | 0,2 | 0,8 | Niederschlag zunehmend |
| 0,5 | 0,5 | 0,1 | 0,9 | „ „ |
| 0,5 | 0,5 | 0,0 | 1,0 | „ „ |

Ich möchte diesen chemischen Teil nicht beschliessen, ohne schliesslich noch darauf hinzuweisen, dass das Fluor ebenso wie mit dem Calcium auch mit dem *Magnesium* reagiert. Setzt man zu Magnesiumsalzen Natriumfluorid, so entsteht ein Niederschlag der teilweise in überschüssigem Natriumfluorid löslich ist. Aber auch in dieser Lösung ist das Magnesium komplex gebunden, denn es wird durch Ammoniak und Natriumphosphat nur unvollständig ausgefällt.

## III. Zur physiologisch-toxikologischen Charakterisierung der Fluoride.

Während über das Vorkommen des Fluors sehr viele Untersuchungen angestellt worden sind, sind Versuche über die Wirkung desselben merkwürdigerweise lange Zeit unterblieben. Die Natriumsalze der drei Halogene Chlor, Brom und Jod wurden ziemlich erschöpfend auf ihre toxische und pharmakologische Wirkung hin geprüft, über das Fluornatrium hingegen wurden sozusagen nur vereinzelte Experimentaluntersuchungen angestellt, obwohl bei Versuchen über den Einfluss der Fluornatriumfütterung auf den Gehalt der Organe an Fluor Zeichen von Vergiftung auftraten. Allein sie wurden in den Abhandlungen oft nur gestreift, aber nicht wissenschaftlich verwertet. Wir können weiter die bisher angestellten Versuche in zwei grosse Gruppen einteilen Sie handeln über die Wirkungen des Fluors entweder auf Fermente und lebende Zellen ausserhalb des Organismus, oder auf solche innerhalb des tierischen Organismus.

In Versuchen ersterer Art erwies sich das Fluor *auch isotonischer Lösungen als spezifisch giftig* für die meisten Zellarten, für Muskeln mehr als für Nerven und Leukozyten, am meisten

für das Flimmerepithel (Heidenhain[13])-Crzellitzer[6]). Hier ist auch die namentlich von Effront[7]), Loew[21]) und anderen studierte Wirkung auf Algen, Bakterien usw. zu erwähnen.

Zahlreicher sind die Versuche über die *allgemeine* Giftwirkung an lebenden Organismen, von denen ich nur die wichtigsten aufführe.

Die erste Abhandlung über die toxische Wirkung der Fluoride stammt von Rabuteau[27]). Er gab Hunden 0,5 gr. Fluornatrium per os, das aber bald wieder erbrochen wurde und keine weiteren Folgen nach sich zog. Ebenso verlief eine intravenöse Injektion von 1,0 gr. resultatlos, d. h. es konnte nur Speichelfluss konstatiert werden.

G. Sonntag[32]) sah bei 8—12wöchiger Verfütterung von täglich 0,2 bis 0,5 gr Natriumfluorid bei sonst kalkreicher Nahrung bei wachsenden Hunden Verdickungen und Auftreibungen an den Enden der Vorderarmknochen und an den Sprunggelenken auftreten. Ebenso konnte er Steifheit und Schmerzhaftigkeit dieser Gelenke feststellen. Ausführliche Experimentaluntersuchungen stammen nur von Tappeiner[38]) und Schulz[34]), deren Arbeiten eigentlich grundlegend sind. Ich werde in den nachfolgenden Ausführungen nur das wesentliche aus diesen Arbeiten wiedergeben. Die einzelnen Versuchsreihen werde ich nicht angeben, sondern verweise auf die betreffenden Abhandlungen selbst.

Tappeiner[38]) und Schulz[34]) untersuchten die Fluorwirkung ganz unabhängig voneinander, an Kaltblütern (Frösche) und an Säugetieren (Kaninchen, Meerschweinchen, weisse Mäuse, Katzen und Hunde), Schulz untersuchte sogar die Fluorwirkung an Fischen. Sie benützten nicht die Eingabe per os, weil ja doch das Salz wieder erbrochen wurde, sondern sie applizierten das Fluornatrium entweder durch subkutane oder intravenöse Injektion. Dabei kommen beide ungefähr zu den gleichen Resultaten.

Das Fluornatrium wirkt nach den vorliegenden Abhandlungen bei Kaltblütern auf das Nerven- und Muskelsystem. Und zwar lähmt es das Zentralnervensystem vom Grosshirn ausgehend und zum Rückenmark fortschreitend. Meist ist die Lähmung keine indirekte, d. h. eine durch Herzstillstand bedingte, sondern eine direkte. Sie beginnt nämlich schon, ohne dass das Herz stark affiziert ist, und findet ihre Vollendung erst mit der vollständigen Lähmung des Herzens.

Zwischen Kalt- und Warmblütern ist ein grosser Gegensatz. Bei diesen gehen mit der Lähmung deutliche Erregungszustände

(Krämpfe) einher. Jedoch scheint der Gegensatz nicht vollkommen, da man öfters auch bei Kaltblütern vor der vollständigen Lähmung schwache Krämpfe (Zuckungen) auftreten sieht.

Vom Zentralnervensystem geht die Fluorwirkung auf das periphere Nervensystem über und da ist das auffallendste das Muskelzittern. Nach Tappeiner[38]) ist dieses Muskelzittern nicht vom Zentralnervensystem abhängig, sondern rein peripher, was er durch folgende drei Versuche belegt:

1. Vergiftet man einen Frosch mit letalen Dosen, so überdauert das Zittern die Lähmung des zentralen Nervensystems in der Regel um geraume Zeit.

2. Schaltet man eine Extremität durch Arterienunterbindung von der Vergiftung aus, so erscheint das Muskelzittern überall, nur nicht in der isolierten Extremität.

3. Durchschneidet man einen Nervus ischiadicus, so erscheint nach der Vergiftung das Muskelzittern auch in diesem Bein.

Allerdings kann auch die Reizung des Zentralnervensystems ein auslösendes Moment für das Muskelzittern bilden, denn reizt man das Zentralnervensystem, nachdem das Muskelzittern aufgehört hat, auf elektrischem oder mechanischem Wege, so tritt das Muskelzittern augenblicklich wieder auf.

Tappeiner[38]) hat durch seine Versuche klargelegt, dass das Muskelzittern bei mässigen Dosen ausschliesslich auf einer Erregung der motorischen Nervenendigungen beruht, die durch zentrale Einflüsse erheblich verstärkt werden kann. Dazu tritt bei sehr starker Dosierung noch eine mässige Erregung der Nervenfaser und des Muskels auf. Dabei folgt auf die Erregung der motorischen Nervenendigungen eine Lähmung des Nervs selbst, denn man erhält nach Verschwinden des Muskelzitterns vom Nerv aus auf Reize keine Zuckungen mehr, wohl aber reagiert der Muskel bei direkter Reizung noch sehr gut. Daraus folgt, dass nach der Lähmung der motorischen Nervenendigungen eine solche der Nervenfaser auftritt.

Auf die allgemeine Lähmung folgt eine sehr starke Starre des Muskelsystems unter vollständigem Verlust seiner Erregbarkeit. Die Ursache dieser Starre liegt einerseits im Muskel selbst, wird aber anderseits durch den Kontakt mit dem Zentralnervensystem beschleunigt.

Bei Einwirkung grösserer Dosen auf das Herz tritt eine deutliche Lähmung des Herzmuskels auf. Ebenso wird die Herzmuskulatur bretthart.

Schulz[34]) ging in seinen Untersuchungen noch einen Schritt weiter, indem er Frösche in 1—2 prozentige Lösungen von Fluornatrium hing. Dabei traten dieselben Erscheinungen wie nach Injektion auf, nämlich Müdigkeit, Brechreize, Dyspnoe, Muskelzittern und Muskelstarre. Durch diese Versuche bewies er, dass das Fluor durch die Haut resorbiert wird, und dieselben Wirkungen auf das Nervensystem erzielt werden, wie nach subkutaner oder intravenöser Injektion. Die gleichen Resultate zeitigte er durch Einlegen von Fischen in 1—2 prozentige Lösungen, nur trat keine Dyspnoe auf. Dagegen war die Totenstarre sehr ausgeprägt.

Die Wirkung des Fluornatriums hat im allgemeinen bei den Warmblütern den gleichen Charakter wie bei den Kaltblütern. Meist sind nur subkutane Injektionen für die Versuche ausgeführt worden. Die letale Dosis war durchschnittlich 0,15 gr für das Kilogramm Tier. Bei Kaninchen wirkten Dosen von 0,2 bis 0,4 gr tödlich, während Hunde erst nach Dosen von über 0,3 gr starben. Die Wirkungssymptome waren bei Hunden und Kaninchen im grossen und ganzen gleich. Etwaige Verschiedenheiten waren abhängig von der Grösse der Dosis und der spezifischen Eigenart der Tiere.

Die erste Wirkung, die schon nach einer halben Stunde auftrat, war Speichel- und Tränenfluss, die zum Teil mässig, zum Teil sehr stark auftraten und bis zum Tode anhielten. Dabei war die Atmung beschleunigt, vertieft und erschwert bis zur völligen Dyspnoe. Zugleich konstatierte man Benommenheit, vereinzelte, dann häufiger und ausgedehnter auftretende leichte Zuckungen der oberflächlichen Muskulatur, des Rückens und Kopfes. Aus diesen Zuckungen bildete sich dann ein allgemeines auch die Extremitäten ergreifendes Zittern des Körpers heraus, das eine zunehmende Bewegungseinschränkung nach sich zog. Zuerst wurden von diesen Symptomen die vorderen Extremitäten befallen. Das Tier hatte grosse Mühe, sich im Gleichgewicht zu erhalten. Beim Liegen wackelte der Körper hin und her. Hierauf verfallen die Tiere in einen Zustand der Somnolenz und Schwäche, aus der sie aufgerüttelt noch bewusste und geordnete Bewegungen vollführen, aber darin eine unverkennbare Angst und Unruhe zeigen. In diesem Schwächezustand ist die Diurese in einigen Fällen stark vermehrt. Auch häufigere Defäkation konnte fast bei allen Versuchen beobachtet werden, jedoch nur in einem Fall (Hund) war dieselbe diarrhöisch, um zuletzt ganz wässerig zu werden. Ist der Schwächezustand sehr vertieft, so treten klonisch-tonische Krämpfe mit baldigem Ein-

treten des Todes auf. Das Herz zeigte eine Verlangsamung der Schläge mit diastolischem Stillstand, nur in einigen Fällen wurde Stillstand in Systole konstatiert. Nach Eintritt des Todes trat schon nach einer Stunde die bekannte ausgeprägte Totenstarre auf.

Nach dem Tode wurden die Tiere sofort seziert. Während sich bei Tappeiner keine konstanten Sektionsbefunde ergaben (einige Male waren Schwellung, Ecchymosen und Ätzungen der Magen- nnd Duodenalschleimhaut vorhanden), stellte Schulz in allen Fällen Hyperämie der abdominellen Organe, beginnende Nephritis mit Albuminurie, mehr oder weniger ausgesprochene katarrhalische Erscheinungen an Magen- und Darmschleimhaut mit beschränkten Hämorrhagien im Gewebe fest. An den Lungen konnte in keinem Falle eine gröbere Veränderung beobachtet werden, ebensowenig an der Bronchialschleimhaut.

Dafür dass der Wirkungsmechanismus der Fluoride nur auf der Calciumfällung beruhe, sind namentlich A. Schlick[33]) (unter Tappeiner) und Wieland-G. Kurtzahn[44]) eingetreten, ohne jedoch nach meiner Meinung eine befriedigende Entscheidung zu bringen. Schon die Frage der Löslichkeit des Calciumfluorids ist schwierig. Die von Kohlrauch-Rose angegebenen Zahlen können nur mit Vorbehalt verwendet werden; sie geben die physikalischen Konstanten ganz reiner Lösungen zwar mit musterhafter Genauigkeit an; es ist aber bekannt, dass sich Calciumfluorid bei Gegenwart von Ammoniak, Ammoniumsalzen und Kohlensäure in erheblich höherem Masse löst. Auch finden Wieland und Kurtzahn[44]) faktisch, dass bei Fröschen das Oxalat giftiger als das Fluor, bei Kaninchen aber umgekehrt ist, dass also von irgendwelcher Gleichartigkeit keine Rede sein kann! Die von diesen Autoren zur Erklärung angenommene Verschiedenheit der Resorptionsgeschwindigkeit scheint mir nicht stichhaltig bewiesen. Weder ist die von ihnen nach der bisher üblichen Formel angenommene Wertigkeit der Anionen verschieden (siehe oben), noch kann eine Differenz in der Adsorption an Hefe uns etwas über das Eindringungsvermögen in den Warmblüterdarm aussagen.

Zusammengefasst erzeugte also das Fluornatrium folgende Wirkungen im Organismus von Tieren:

1. Das Fluornatrium in Dosen von 0,15 g bei subkutaner und intravenöser Darreichung wirkt auf das Zentralnervensystem. Die Wirkung zeigt sich in Lähmungszuständen des Gehirns und des Rückenmarks. Von hier aus verbreitet sich der Zustand auf die peripheren Nerven.

2. Es entwickelt sich ein Zustaud von Sopor und Schwäche (der hauptsächlich als Folge einer Gefässnervenzentrenlähmung aufzufassen ist, s. P. 4).

3. Die vom Rückenmark nach der Peripherie hin ausstrahlende Wirkung zeigt sich in einer eigenartigen Erregung der quergestreiften Muskulatur: Zittern und stärkere Zuckungen einzelner oder mehrerer Muskelgruppen, die sich in Krämpfe weiterbilden können. Sie können teils einzelne Glieder, teils anfallsweise den ganzen Körper erfassen. Bei einzelnen Tieren können sie sogar epileptiformen Charakter annehmen. Manchmal sind sie so stark entwickelt, dass sie das ganze Vergiftungsbild beherrschen oder (bei Darreichung per os) sind sie kaum angedeutet. Diese Krämpfe sind jedoch nicht reflektorischer Natur. Sie sind unabhängig von den Störungen der Atmung und des Kreislaufes, sie gehen also vom Rückenmark oder noch höheren Zentren aus. Das Ende der Fluorwirkung ist eine vollständige Muskellähmung.

4. Lähmung des vasomotorischen Zentrums.

5. Beschleunigung und Vertiefung der Atmung mit nachfolgender Lähmung. Die sich entwickelnde Dyspnoe muss auf die unter Ziffer 3 geschilderten Muskelaffektionen zurückgeführt werden, da ja die Respirationsmuskeln nicht verschont bleiben.

6. Magen: Blutaustritte in die Schleimhaut, hämorrhagische Magengeschwüre.

Nieren: In den Sammelröhren epitheliale Cylinder, in der Rinde Degeneration der Kanälchen. Nephritis.

7. Profuse Speichel- und Tränensekretion, die durch Atropin nicht zum Stillstand gebracht werden.

8. Frühzeitige und besonders bei Kaltblütern ausgeprägte Totenstarre.

## Eigene Untersuchungen.

### A. Die Giftwirkung der Fluoride auf katalytische Vorgänge.

Wir müssen uns zunächst die Frage vorlegen: Ist das Fluor ein *Fermentgift?* Arthus[1]) hat dies bestritten und daraus die wichtige Folgerung gezogen, dass man es als Reagens benützen könne, um damit festzustellen, ob eine Reaktion auf einer chemischen Umsetzung oder auf einer Wirkung lebender Organismen beruhe. Das war offenbar für d'Herelle die Veranlassung, mit Hilfe des Fluors eine Klärung der Frage zu versuchen,

ob das von ihm gefundene „Phänomen“ ein fermentativer oder ein Lebensprozess sei, d. h. die belebte oder unbelebte Natur des Bacteriophagen festzustellen. Schon Erfahrungen von S. Lang[20]) sprechen aber dagegen.

Wenn wir vollends die Erfahrungen über die starke Hemmung der Blutglykolyse uns vor Augen halten, so wird das Arthus'sche Schema ausserordentlich unwahrscheinlich, offenbar kann das Fluor auch fermentative Prozesse hemmen. Auf Grund der im chemischen Teil angeführten Angaben lässt sich dafür auch der Beweis erbringen. Ich verweise zunächst auf die physikalisch-chemischen Befunde. Wir wissen heute, dass die Fermentwirkung nur bei genau definierten Wasserstoffionenkonzentrationen wirken, da nun das Fluor als ausgesprochener Puffer gerade diese beeinflusst, so muss es auch die Fermentwirkung beeinflussen.

Wichtiger noch scheinen mir für diese Verhältnisse die chemischen Eigenschaften der Fluoride, ihr ausserordentlich starkes Assoziationsvermögen lässt vermuten, dass sie sich auch mit den Stoffen, die bei Enzymreaktionen sich umsetzen, reagieren und damit deren Umsetzungsfähigkeiten beeinflussen. Zur Prüfung dieser Vermutung habe ich solche katalytische Prozesse herangezogen, für die wir analoge im Tierkörper zu vermuten berechtigt sind.

Als Modellversuch wählte ich den bekannten Schönbein'schen Versuch und beobachtete in der Tat, 1. *dass bei Gegenwart von Natriumfluorid die katalytische Fähigkeit der Sauerstoffübertragung aus* $H_2O_2$ *an Indigo gehemmt wird* und 2. *dass diese Hemmung durch Zusatz von Kalksalz wieder aufgehoben wird.* Damit ist ganz in Übereinstimmung mit den oben mitgeteilten chemischen Befunden gezeigt, dass die *Fluoride echte Katalysator-Gifte sind.*

## B. Versuche an Tieren.

Das Herz männlicher Frösche wurde nach Straub präpariert. Es wurde an das Froschherzmanometer gehängt und die Herzschläge auf einem Kymographion registriert.

Als erstes wurden Verdünnungen von Natriumfluorid hergestellt, um die giftige Dosis festzustellen. Diese wurde in mehreren Versuchen zu 0,3 ccm NaF (in 1,0 ccm Ringer), einer 0,4prozentigen Natrium-Fluoridlösung ermittelt.

Aus der grossen Anzahl von Versuchen seien einige *typische* herausgegriffen.

1. In die mit 1 ccm Frosch-Ringerlösung gefüllte Kanüle wurde 0,2 ccm NaF gegeben, also nicht die vollständig giftige,

sondern eine nur schädigende Dosis. Schon nach einer Wirkungsdauer von 10 Sekunden wurden die Ausschläge kleiner, um nach 60 Sekunden nur noch zwei Drittel der ursprünglichen Höhe zu erreichen. Die Anzahl der Herzschläge blieb gleich: Sieben Schläge in 10 Sekunden Jetzt wurde *0,1 $CaCl_2$ 1 : 100* zugegeben. Schon nach dem dritten Schlage wurde die ursprüngliche Höhe erreicht, um dann wieder etwas abzufallen. Nach einer Einwirkungsdauer von 60 Sekunden aber überschritten die Kontraktionen die normale Höhe. Nach 110 Sekunden zeigten sich Unregelmässigkeiten: auf 2 Schläge folgte ein systolischer Stillstand in einer Dauer von 2 Schlägen. Sofort wurde mit Ringer ausgewaschen und das Herz arbeitete wieder normal. Es wurde 0,1 ccm $CaCl_2$ 1 : 1000 zugesetzt: schwache Zunahme der Ausschläge. Bald jedoch machte sich die Ca-Wirkung mit dem systolischen Stillstande bemerkbar. Die $CaCl_2$-Lösung wurde ausgewaschen und die Ca-Wirkung zwar aufgehoben, aber die Stärke der Herzexkursionen war etwas geringer geworden. Es zeigte sich eine kleine Verlangsamung der Diastole und eine Beschleunigung der Systole. Zu dieser Lösung (1 ccm Ringer + 0,1 ccm $CaCl_2$ 1 : 1000) wurde 0,1 NaF zugegeben. Es zeigte sich nichts wesentliches, nochmals 0,1 NaF, sofortige Abnahme der Diastole und Systole mit Neigung zu systolischem Stillstand. Nach dem Auswaschen traten wieder einigermassen normale Verhältnisse ein, bloss dass sich die Systole rascher vollzog. Jetzt liess ich 0,2 ccm *Natriumrhodanid* 1 : 10 einwirken und hierauf wurden 0,2 NaF zugegeben. Die Abnahme der Herzexkursionen trat langsamer ein als ohne Zusatz des Rhodanides. Nach dem Auswaschen wurde 0,2 NaF zugesetzt, dem ich nach 60 Sekunden Einwirkungsdauer 0,2 Natriumrhodanid zugab. Die Fluoridwirkung wurde nicht aufgehoben, wohl aber verzögert.

Die Frosch-Ringer wurde durch Ringer ohne Calcium ersetzt. Die Herzschläge nahmen an Grösse rasch ab, um auf ein Minimum beschränkt zu bleiben. Die jetzt zugesetzten 0,3 ccm NaF riefen keinen vollständigen systolischen Stillstand hervor. Auf Zugabe von 0,1 $CaCl_2$ 1 : 1000, das sonst eine schwache Besserung hervorrief, wurde kein Erfolg erzielt, erst das Auswaschen mit Frosch-Ringer brachte das Herz allmählich wieder zum Schlagen.

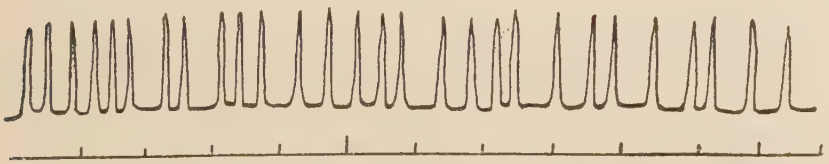
Die Frosch-Ringer wurde durch *Ringer ohne Kalium* ersetzt. Abnahme der Herzfrequenz und hie und da eine Andeutung der Ca-Wirkung. Nach Zugabe von NaF setzte immer ein Schlag aus, der darauffolgende zeigte sich stärker als der vorangegangene.

Verlangsamung der Diastole, Auftreten kleinerer Krämpfe und Stillstand in Systole. Selbst das Auswaschen erzeugte nicht mehr die normale Herztätigkeit. Es fielen immer 1—2 Schläge aus. Die Systole wurde zwischen 2 Schlägen verkleinert. Auch NaCNS-Zusatz liess keine Besserung eintreten.

2. Setzt man der Frosch-Ringer ein Tropfen *n/100 NaOH* zu und lässt hierauf 0,3 NaF einwirken, so kann nur eine ganz leichte Abnahme der Höhe der Herzexkursionen wahrgenommen werden. Nach dem Auswaschen sieht man wieder ganz normale Verhältnisse. Die Giftwirkung wurde also beinahe aufgehoben. Ein analoger Versuch wird mit n/100 HCl und NaF angestellt. Die Giftwirkung zeigte sich ungefähr innerhalb der gleichen Zeit wie ohne HCl und ist eher verstärkt.

3. Analog der Versuchsreihe 2, nur wurde zuerst die giftige Dosis NaF zugesetzt, um erst nachträglich n/100 NaOH zuzugeben, die Fluorwirkung wurde nicht vollständig aufgehoben, aber sehr verzögert. Ebenso erzeugte das *alkalische Phosphat* eine bedeutende Verlangsamung, ja sogar eine Aufhebung der Fluorwirkung, während das saure Phosphat eine Beschleunigung der Wirkung hervorrief.

4. Um den Einfluss des *Adrenalins* auf die Fluorwirkung feststellen zu können, wurde zunächst Adrenalin für sich gegeben. In einer Verdünnung von 1 : 10,000 wirkte es auf die Herzschläge regelmässig beschleunigend. Die Fluorwirkung wurde dagegen etwas gehemmt. Im Laufe des Versuchs zeigte sich stets eine Unregelmässigkeit in der Zahl der Herzschläge. Nachfolgende Kurve soll obiges bekräftigen.



Diese Arythmie konnte nicht mehr kompensiert werden.

5. Durch *Calciumsulfat* wurde die Fluorwirkung ebenfalls verzögert. Es tritt eine trägere Herztätigkeit, hauptsächlich infolge des Calciumsulfates ein, die weder durch Adrenalin-, noch durch Calciumchlorid- oder Phosphatzusatz aufzuheben ist.

6. Schliesslich wurden von der Erwägung aus, dass auch das Lithiumfluorid schwer löslich ist, einige Versuche mit *Lithiumchloridzusatz* angestellt, zumal das Li Cl für sich keinen

giftigen Einfluss auf die Herztätigkeit ausübt, jedenfalls viel harmloser ist als das Calciumsalz. Die NaF-Wirkung wird durch LiCl nicht aufgehoben, wohl aber sehr geschwächt. Auch lässt sich das NaF besser auswaschen, als nach Zugabe aller bisher angewandten Reagentien. Entstehen Arythmien, so werden diese nach Einwirkung von LiCl behoben, jedoch werden die Herzschläge langsamer. Auch sonst sind Giftwirkungen erkennbar, denn, lässt man das Herz nach längerer Einwirkung von LiCl nur mit Frosch-Ringer durchspülen, so treten starke Arythmien auf und die Herztätigkeit kommt überhaupt zum Stillstande. Erst nach erneuter Zugabe von LiCl kann das Herz wieder zum Schlagen gebracht werden, während z. B. $CaCl_2$ kaum einen Einfluss hat. Dadurch gewinnt es fast das Aussehen, als ob das Herz nur bei Gegenwart eines Antagonisten des Fluors wieder gut funktionstüchtig sei, dass es gewissermassen „lithiumsüchtig“ geworden ist. Auch lässt sich das NaF ohne LiCl nicht mehr auswaschen. Diese Versuche zeigen, dass das Lithium wohl ein besserer Antagonist des Fluors ist als z. B. das Calcium.

## Zusammenfassung meiner Tierversuche.

Die auf das isolierte Froschherz giftig wirkende Dosis wurde auf 0,3 ccm 4 % NaF in einer Verdünnung von 1 : 10 eruiert. Sie zeigte sich in einer Verlangsamung der Herzschläge, d. h. es tritt eine Lähmung des Herzmuskels ein. Ich glaube, dass der Angriffspunkt für diese Lähmung nicht im Reizleitungssystem zu suchen ist, sondern im Muskel und seinem Protoplasma. Hauptsächlich wurde eine Verlängerung der Diastole und Stillstand in Diastole erzeugt. Nichts vermag diese Giftwirkung aufzuheben, wohl aber zu verzögern, wie Lauge, alkalisches Phosphat, $CaSO_4$, LiCl, und bis zu einem gewissen Grade das Adrenalin.

Säure und saures Phosphat verursachen eine schwache Vergrösserung der Giftwirkung. Diese lässt sich auch nach Gebrauch von Säure und saurem Phosphat schlechter aufheben. Die bei Versuchsreihe 1 angedeuteten Krämpfe könnten als Kombination der Calcium- und der Fluorwirkung angesehen werden.

Die Versuche in Ringer mit und ohne Calcium zeigen deutlich, dass das Fluor eine dem Calcium konträre Wirkung ausübt.

Nach der Vergiftung lässt sich das Fluorid nicht vollständig auswaschen, noch seine Wirkung durch irgendwelche Mittel kompensieren; das spricht dafür, dass das Fluor hauptsähhlich die Zellbestandteile angreift und das Protoplasma in seiner Lebensfähigkeit schädigt und langsam zerstört.

## Literatur.


[1]) Arthus, Maurice et Huber Ad., Brown Séqu. Arch. de Phys. 1892, pg. 651.
[2]) Baumann E., Zts. für physiol. Chem. *21*, pg. 481; *22*, pg. 1.
[3]) Brandl und Tappeiner, Zts. für Biol. *10*, pg. 518; *28*, pg. 518.
[4]) Carnot, Compt. rend. *115*, pg. 377.
[5]) Cerni, Zts. für physiol. Chem. *34*, pg. 408.
[6]) Crzellitzer A., Inaug.-Diss., Bresslau 1895.
[7]) Effront J., Chem. Zentralblatt 1891.
[8]) Fresenius, Zts. für analyt. Chem. *5*, pg. 190.
[9]) Gabriel S., Zts. für analyt. Chem. *31*, pg. 522.
[10]) Gautier A., Zts. für physiol. Chem. *36*, pg. 391.
[11]) Goldemberg, Semana med. *28*, pg. 363; *28*, pg. 628.
[12]) Harms H., Zts. für Biolog. *38*, pg. 487.
[13]) Heidenhain, Pflügers Archiv 1894.
[14]) Heintz, Pogg. Ann. 77, pg. 267.
[15]) Hödelmann C., Zts. für physiol. Chem. *33*, pg. 332.
[16]) Horsford, Liebigs Annal. *149*, pg. 202.
[17]) Jodlbauer, Zts. für Biol. *41*, pg. 487.
Jodlbauer, Zts. für Biol. *44*, pg. 258.
[18]) Koch, Archiv für exp. Path. und Pharm. *14*, pg. 153.
[19]) Kolipinski Referat in den Jahresber. d. ges. Medizin 1886.
[20]) Lang S.und Lang H., Biol. Zts. *114*, pg. 165.
[21]) Loew O., Sitzungsber. der Ges. für Morph. und Phys. zu München 1892.
[22]) Maeriker, Berlin 1891.
[23]) Niklès, Compt. rend. *44*, pg. 679; *43*, pg. 885; Ann. Chim. phys. *53*, pg. 433.
[24]) Ostwald, Zts. für physiol. Chem. *27*, pg. 12; Beitr. zur chem. Physiol. und Path. *2*, pg. 545.
[25]) Pick, Nernstfestschrift 1925.
[26]) Pitotti, Referat von Albertoni i. d. Therap. Monatsh. 1893.
[27]) Rabuteau A., Thèse de Paris 1867.

[28]) Rost E., Bericht über den 14. Internat. Kongress für Hygiene *4*, pg. 166.
[29]) Salm-Horstmar, Pogg. Ann. *114*, pg. 510; *111*, pg. 642.
[30]) Siegfried A., Inaug.-Diss., Rostock 1900.
[31]) Sollmann T., O. H. Schettler und N. C. Weigel, Journ. of Pharm. and exp. Ther. *17*, pg. 197.
[32]) Sonntag G., Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt *50*, pg. 307.
[33]) Schlick A., Inaug.-Diss., München 1911.
[34]) Schulz H., Archiv für experi. Path. *25*, pg. 326.
[35]) Steenis P. B. van, Inaug.-Diss. 1924.
[36]) Stocklasa J., Chem. Zentr. 1889, pg. 57.
[37]) Tammann, Anal. Zts. *24*, pg. 328.
Tammann, Zts. für physiol. Chem. *12*, pg. 322.
[38]) Tappeiner, Archiv für exp. Path. und Pharm. *25*, pg. 203; *27*, pg. 108.
Tappeiner, Münchner Med. Woch. 1892.
[39]) Treadwell F. P., Analyt. Chemie, 9. Aufl., Leipzig u. Wien 1918.
[40]) Treadwell W. D. und A. Köhl, Acta helv. chim. *8*, pg. 500.
[41]) Ucko H., Biol. Zts. *155*, pg. 174.
[42]) Völcker A., Chem. Gaz. 1849, pg. 409.
[43]) Weissbein und Aufrecht, Intern. Beitr. zur Path. der Ernährungsstörungen *4*, pg. 22.
[44]) Wieland H. und Kurtzahn, Sonderabdr. aus Archiv für exper. Path. und Pharm. *97*.
[45]) Wieland H., Biochem. Zts. 1922, *127*, pg. 94.
[46]) Wilson G., Chem. Gaz. 1849, pg. 404; 1850, pg. 366.
[47]) Wrampelmeyer E., Zts. für analyt. Chem. *32*, pg. 550.
[48]) Zaleski, Med.-chem. Untersuchungen von Hoppe-Seyler *1*, pg. 19.
[49]) Zdarek E., Zts. für physiol. Chem. *69*, pg. 127.